ДИСКУССИЯ О ХИМИЧЕСКИХ И ФИЗИЧЕСКИХ ОСНОВАХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ [1]

А. Дж. Кларк, В. Штрауб, Р. А. Питерс, Дж. Г. Куостел, Г. Р. Инг, Дж. Г. Геддам и Дж. Ф. Даниелли

(Proceedings of the Royal Society, Series B 121, 1937)

А. Дж. КЛАРК. ВСТУПЛЕНИЕ

Вопрос о химических и физических основах фармакологического действия представляет особую важность в фармакологии и хемотерапии и приобретает все большее значение в физиологии и химии энзимов. Поэтому всякие количественные данные, относящиеся к этому вопросу, имеют большую ценность. Эти причины оправдывают попытку применять методы физической химии к живым клеткам, даже если последние не представляют материал, подходящий для такой работы. Во всяком случае следует помнить, что подобная попытка применения методов в целях, для которых они не предназначены, является всегда опасной. Живая клетка так сложна, и ее организация и структура так еще мало известны, что число не поддающихся контролю и даже неизвестных вариаций очень велико, к тому же неизбежные источники ошибок, такие, как индивидуальные вариации, мешают достижению очень высокой степени точности. Только простые методы математического анализа являются пригодными в таких условиях, но формальная проверка любой гипотезы может быть получена редко. Мы должны поэтому удовлетвориться теми объяснениями действия лекарственных веществ, которые являются наиболее вероятными и заключают в себе наименьшее число недоказанных предположений.

Логический подход к вопросу заключается в определении количества вещества, реагирующего с клетками, и в определении кинетики действия вещества. Количественные измерении покажут максимальное количество лекарства, которое вступает в фармакологическое действие, но в большинстве случаев такое действие, вероятно, производится только небольшой частью общего количества фиксированного вещества. Изучение энзимных ядов показало, что количество серебра, реагирующего с активной группой очищенных энзимов, может составлять только 10% от общего фиксированного количества (Sumner and Myrbäck, 1930), а для серебра, действующего на внутриклеточные энзимы, эта цифра падает приблизительно до 0,5%. Количественные данные показывают, что избирательная адсорбция является важной чертой действия лекарственного вещества. Олигодинамическое действие металлов на водоросли (летальное действие в концентрации 1 на 10^8) оставалось совершенно неясным до тех пор, пока не было показано, что действительная концентрация металлов в водорослях равнялась нескольким частям на 10000. Многие фармакологические проблемы упрощаются, если вместо сравнения действия вещества с концентрацией его в растворе мы будем рассматривать вероятную концентрацию вещества на клеточной поверхности.

[1] Серия докладов в лондонском «Королевском обществе» (Royal Society) 12 ноября 1936 г. Ред.

Проникновение красок вовнутрь вакуолей Nitella и Valonia (Osterhout, 1933) следует мономолекулярной формуле, что указывает на простой диффузионный процесс. Внутренная концентрация может, однако, быть в 10 раз большей, чем внешняя, поэтому процесс должен быть гораздо более сложным, чем на это указывает изучение его кинетики. Скорость производимого биологического эффекта дает мало представления относительно скорости химического действия, если только не будет учтено биологическое отставание. Во многих случаях существуют большие интервалы между фиксацией лекарственного вещества и появлением биологического ответа. В некоторых благоприятных случаях вещество, повидимому, соединяется с поверхностными рецепторами и производит немедленный биологический эффект, но этот эффект появляется обычно слишком быстро и поэтому не дает возможности для точного измерения времени. В других случаях процесс поглощения вещества, повидимому, является процессом чистой сорбции. За быстрым процессом адсорбции следует медленная диффузия вовнутрь клетки. Например, сулема фиксируется в несколько минут спорами бактерий, но может потребоваться несколько дней для смерти этих бактерий. На этом основании измерение скорости появления биологического ответа дает очень неопределенное представление относительно скорости реакции между веществом и клеткой.

Когда лекарственное вещество разрушает популяции мелких организмов (бактерии, красные кровяные шарики, дрожжевые клетки, водоросли и т. д.), скорость смерти часто постоянна (линейные отношения между log выживших и временем). Постоянство скорости смерти имеется иногда у выше стоящих животных [дрозофила, мыши и т. д. (Gowen, 1934)]. Проявление этого отношения рассматривается некоторыми авторами как доказательство того, что между веществом и организмом происходит мономолекулярная реакция (Arrhenius, 1915, Chick, 1930, Rahn, 1934). Это значит, что жизнь зависит от какой-то витальной молекулы и что шанс реакций вещества с этой жизненной молекулой в течение всего времени действия лекарства остается постоянным. Количественные данные показали, что когда такое лекарственное вещество, как фенол, действует на кокков, то каждый кокк фиксирует 10^5—10^7 молекул (Liese and Mendel, 1923). Фиксация есть сложный комплексный сорбционный процесс.

Мономолекулярная теория действия лекарства, следовательно, предполагает, что индивидуальные вариации ничтожны, хотя все данные указывают, что существуют большие индивидуальные вариации в ответе на действие вещества у различных клеток популяции.

Если клетки индивидуально вариируют в отношении количества вещества, которое должно проникнуть, чтобы вызвать смерть, и проникновение следует диффузионному процессу, тогда индивидуальные изменения в отношении времени до смерти будут распределяться неравномерно. Это, повидимому, самый простой способ объяснения постоянства скорости смерти (Clark, 1933).

Квантовая теория повреждения клетки радиацией параллельна гипотезе мономолекулярного действия лекарств. Количественные наблюдения показывают, что миллион квантов адсорбируется на клетке прежде, чем клетка погибает, следовательно, эта теория постулирует чувствительные места или жизненные центры клетки. В этом случае результаты также могут быть объяснены как следствие индивидуальных вариаций (Clark, 1933e, Pugsley, Oddie and Eddy, 1935).

Отношение концентрация-действие

Действие, производимое лекарственным веществом, может быть разделено на два типа: градированное действие, которое может быть пропорционально количеству фиксированного клеткой вещества, и действие «все или ничего», которое проявляется тогда, когда количество фиксированного вещества достигает определенного уровня. Последний тип действия дает мало представлений относительно отношения между химическим действием и биологическим ответом. Изучение действия лекарственных веществ на протеины, имеющие активную группу, благоприятно для приближения к познанию действия вещества на клетки. Энзимные яды дают следующие три типа отношений между концентрацией лекарства и действием: a) гиперболический, b) линейный и c) сигмоидный (Rona и др., 1921—1922). Если вещество присутствует в большом избытке и существует обратимая реакция, в которой рецептор соединяется с одной молекулой вещества, тогда отношение между концентрацией вещества (x) и ответом (y) в процентах максимума выражается следующей формулой: $Kx = y\ (100 - y)$. Эта формула также выражает простую адсорбционную формулу Лэнгмюира. Многие отношения между концентрацией и действием у энзимных ядов приближаются к этой формуле.

С наркотиками получается линейная зависимость между концентрацией и действием. Сигмоидное отношение концентрации-действия наблюдается в особенности с ферментными ядами и может быть объяснено как действие «все или ничего», производимое на очищенные протеины.

Кривые концентрации-действия, полученные с кислородом или окисью углерода и гемоглобином, показывают, что отношение, которое при простых условиях следует формуле, показанной выше, может быть нарушено, если условия становятся более сложными. Аналогичное явление имеет место во многих случаях, когда отношение между концентрацией ферментного яда и повреждением очищенных энзимов представляет собой гиперболу; но это отношение нарушается, если яд действует на внутриклеточные энзимы [$AgNO_3$ (Euler and Walles, 1924), хинин (Rona and Nicolai, 1927)]. Указанные выше три типа кривых концентрации-действия были найдены в экспериментальной фармакологии Шторм ван Левена (Storm van Leeuwen, 1923). Все они могут быть получены на одной ткани, например, на сердце лягушки (Clark, 1933), а именно:

гипербола — ацетилхолин, цианиды,
линейная зависимость — наркотики,
сигмоидная кривая — хлористый калий.

Одно и то же вещество имеет тенденцию к сходному отношению между концентрацией и действием в различных тканях, например, наркотики, цианиды, хлористый калий.

Автор (Clark) считает, что сигмоидные кривые получаются, когда вещество производит на клетки действие типа «все или ничего». Линейная зависимость имеет место с наркотиками и может быть объяснена как часть адсорбционной кривой. Гипербола указывает на образование обратимых соединений с рецепторами на клеточной поверхности.

Способ действия ацетилхолина

Вследствие своего большого значения это вещество хорошо изучено и, следовательно, является хорошим примером для рассмотрения. Имеются следующие данные по его действию. Оно может быть проявлено на изолированную ткань в пределах одной секунды. Данные по стимуляции нерва показали, что эффект может быть вызван

в несколько тысячных секунды. Метиленблау, определенно действующая на поверхность сердца, является антагонистом ацетилхолина (Cook, 1926). Этот факт указывает, что ацетилхолин действует на поверхность сердца. Взгляд этот согласуется с данными, что чувствительные ткани содержат много ацетилхолина. Вероятно, вещество внутри клетки не действует. Опыты с микроинъекцией показали, что это явление имеет место с наркотиками и цианидами (Clark, 1933).

Количественные эксперименты указывают, что около 10 000 молекул ацетилхолина могут действовать на клетку сердца. Это количество может занять только 1/6000 ее поверхности (Clark, 1933). Это указывает, что ацетилхолин действует на специальные рецепторы клетки. Ацетилхолин — сильное основание, и потому рецепторами, вероятно, являются карбоксильные группы. Соединение, вероятно, зависит от особого узора, связанного с карбоксильными группами, который обусловливает расположение молекул ацетилхолина. Такие антагонисты, как атропин, метиленблау и т. д., вероятно, производят свое действие, меняя узор рецептора.

Факторы, которые уменьшают чувствительность к ацетилхолину, понятны только отчасти, и потенциальная теория действия лекарств основывается на не поддающихся объяснению действиях этого характера. Автор считает, что вышеизложенная химическая теория действия лекарственных веществ предпочтительней потенциальной, так как дает объяснения многим известным фактам и не нуждается в предположении механизмов, неизвестных в физической химии.

Характерные кривые

Это — кривые концентрации или дозы лекарственного вещества, производящего в популяции действие «все или ничего». Характерной кривой здесь является сигмоидная кривая концентрации-действия.

Со многими веществами характерные кривые имеют симметричную сигмоидную форму и могут быть объяснены как выражение индивидуальных вариаций, распределенных симметрично. С некоторыми веществами получаются характерные кривые, которые становятся симметричными, если наносить log дозы. Некоторые из этих кривых указывают на огромный размах индивидуальных вариаций. Существует прямая зависимость между формой кривой концентрации-действия и характерной кривой. Изогнутая характерная кривая получается, когда кривая концентрации-действия есть гипербола, но трудно найти простое объяснение для этого соотношения.

В. ШТРАУБ. ХАРАКТЕР ДЕЙСТВИЯ СТИМУЛИРУЮЩИХ АЛКАЛОИДОВ

Алкалоиды обычно обладают специфическим наркотическим действием, которое согласуется с законом наркоза, но специфичность их действия все еще остается проблемой. Мы знаем, что в органе, подвергающемся специфическому действию, идет процесс нагрузки (Straub, 1903), который дает в результате высокую концентрацию алкалоида внутри клетки. Этот процесс обратим, подобно процессу окраски волокна. Степень действия пропорциональна накопленному количеству.

Некоторые алкалоиды, подобные пилокарпину, мускарину и др., имеют стимулирующее действие, сходное с тем, которое наблюдается при стимуляции вагуса.

Эти алкалоиды при высокой концентрации накапливаются обратимо внутри клетки (Straub, 1905, 1907), но отношение между действием и процессом накопления более сложно, чем таковое у нар-

котических алкалоидов. Действие, например, торможение сердца в случае мускарина, проявляется только в течение процесса нагрузки и прекращается, когда процесс достигает конечного равновесия или если его прерывают (рис. 1). В системе изолированного сердца с прибавлением солевого раствора процесс идет со скоростью ионной реакции или электрической стимуляции вагуса, и без внешнего вмешательства медленно, но полностью исчезает. Если яд удаляется из системы во время наивысшего действия, то восстановление сердца происходит почти немедленно. Количественное определение распределенного между сердцем и внешним раствором вещества показывает, что в конечной стадии восстановления весь яд содержится внутри сердечной мышцы, а внешний раствор практически от него свободен.

Таким образом, процесс проникновения в клетку решает действие яда, и эффект тем больше, чем больше градиент концентраций внутри и снаружи сердца. Так как концентрация свободно растворенного яда внутри, благодаря адсорбции, равна почти нулю, то градиент концентрации будет сохраняться до тех пор, пока снаружи остается яд. На этом основании подобные яды были названы потенциальными ядами. Местом действия яда должен быть периферический клеточный орган, который во время прохождения яда деформируется до такой степени, что функция клетки прекращается.

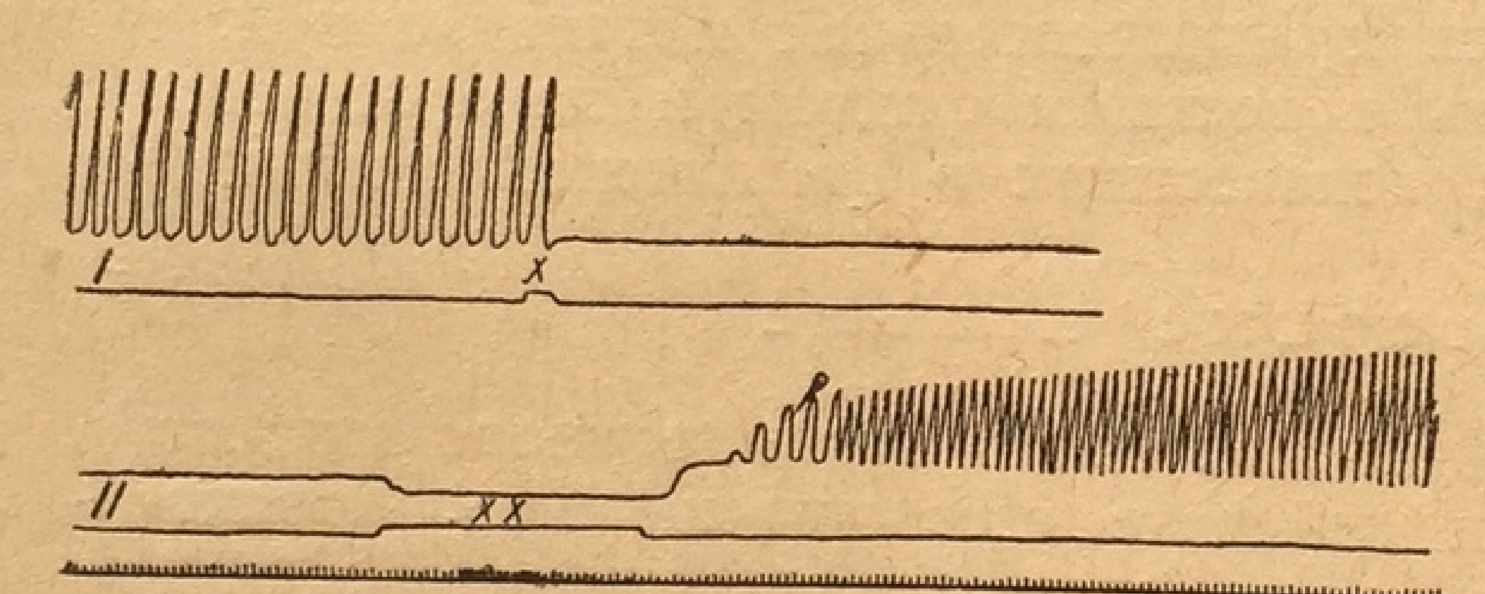


Рис. 1. Штрауб (1905). Изолированное сердце и раствор. При *X*—прибавление раствора мускарина; при *XX*—удаление его без вымывания. Распределение: при *XX* активные количества мускарина присутствуют и в сердечной мышце, и в растворе. II является продолжением I.

Вероятно, этим периферическим органом является клеточная мембрана или нечто подобное ей в функциональном отношении. С этой точки зрения, у сердца и скелетных мышц мускарин вызывает деформацию, т. е. искажение оболочки, за которой следует монофазный ток действия или максимальный демаркационный ток, в точности подобный тому, который производится местным действием солей кальция или прижиганием (Straub, 1912, Evans, 1912).

Гипотеза потенциального действия ядов, подобных мускарину, которая первоначально являлась фармакологическим представлением, становится интересной с биологической точки зрения с тех пор, как ацетилхолин, химически подобный мускарину, был признан веществом, естественно, встречающимся в организме, а именно вагусным веществом, гуморальным передатчиком стимуляции вагуса.

Действие ацетилхолина также определяется потенциальными условиями. Он также может вызывать электрические явления на мембране, которые получаются на сердце и на скелетной мышце.

Биологическая особенность действия ацетилхолина состоит в том, что посредством внутриклеточного омыления эстеразой концентрация его в клетке находится в состоянии постоянного минимума, который, вероятно, равен нулю, и поэтому падение потенциала происходит всегда при максимальной крутизне и с максимальным эффектом. Вследствие этих специфических условий можно поддерживать действие ацетилхолина неопределенное время, а не только производить лишь короткую стимуляцию. В такой взаимозависимости потенциальных условий с действием эстеразы, постоянно препятствующей равновесию, мы имеем объяснение тому, как ацетилхолин может быть химическим регулятором, т. е. гормоном организма.

Если, например, функция ацетилхолина заключается в том, чтобы поддерживать кровяное давление на постоянно пониженном уровне, то это может быть получено только благодаря динамическому равновесию между выработкой ацетилхолина и внутриклеточным распадом его под влиянием эстеразы.

Кровяное давление кошки понижается на 50% при единичной инъекции 0,1 γ ацетилхолина на очень короткое время. Если низкое кровяное давление поддерживать постоянно, то необходимо вводить ацетилхолин, копируя процесс секреции со скоростью 5,1 γ в минуту. Важно не абсолютное количество, а концентрация.

Если определять количество ацетилхолина, необходимое для поддержания низкого кровяного давления, то найденная кривая будет подобна экспоненциальной кривой, и это может быть названо характерным для гипотетического гормонального действия ацетилхолина (рис. 2). Кривая начинается не от нуля, а от 0,005 γ в минуту, и достигает максимума к 10 γ в минуту, затем идет горизонтально (Gremels and Zinnitz, 1935).

До сих пор еще не ясно, является ли ацетилхолин гормоном, который используется для того, чтобы производить отдаленное дей-

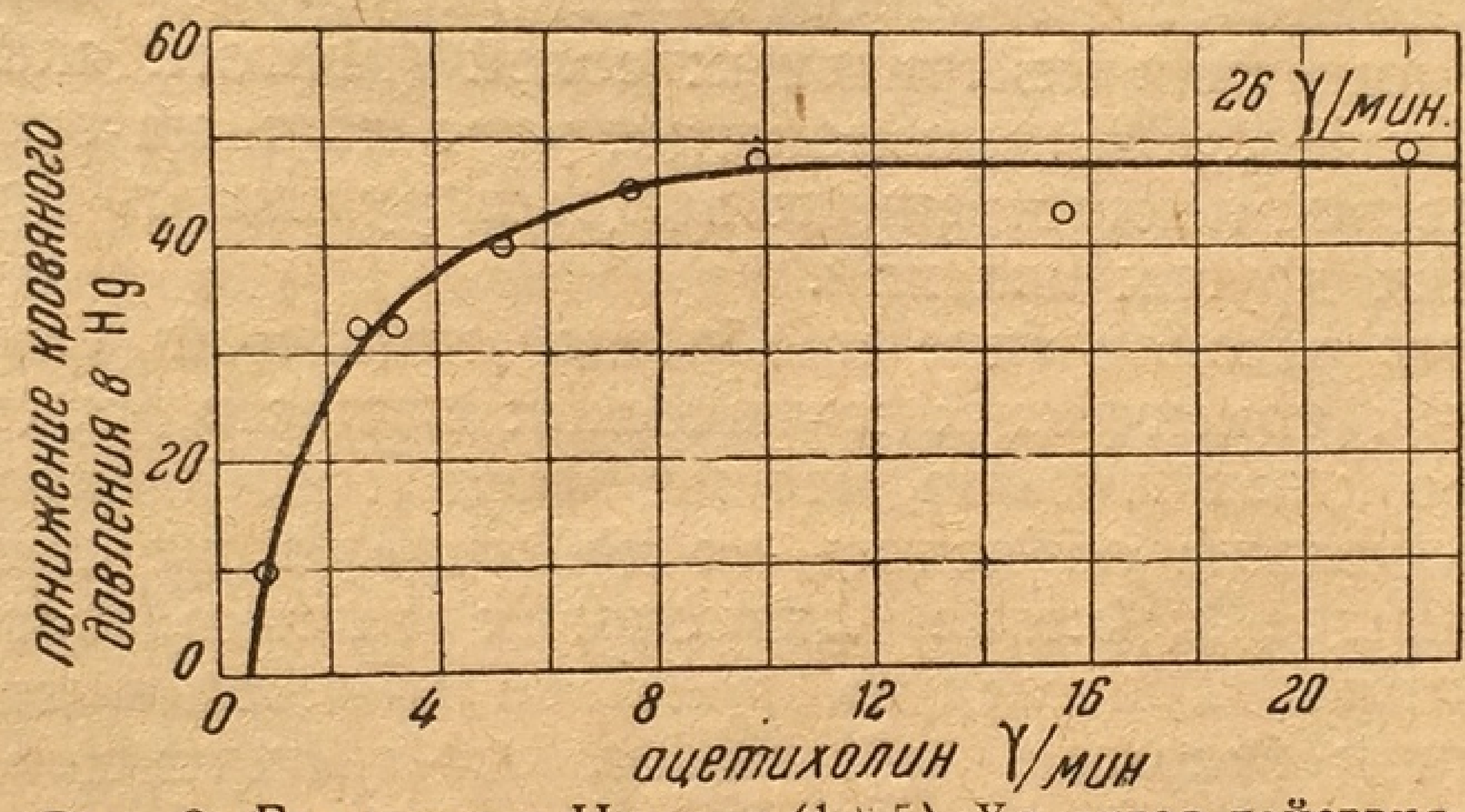


Рис. 2. Гремельс и Цинниц (1935). Характер действия ацетилхолина на кровяное давление кошки.

ствие, или же он только активный передатчик местной стимуляции вагуса. С другой стороны, гормональные свойства адреналина, симпатического вещества являются несомненными; он постоянно выделяется из железы в кровяной ток и может мобилизовывать сахар пока идет процесс секреции. Что действие адреналина зависит от потенциальных условий, уже известно (Straub, 1907, Straub and Kretschmer, 1907); наличие постоянного градиента концентрации между внутренностью клетки и внешней средой объясняется тем, что адреналин очень легко окисляется. На этом основании адреналин является аналогом ацетилхолина. Характерная кривая адреналина точно совпадает с характерной кривой для ацетилхолина. Если вливать в вену адреналин и скорость вливания выражать в миллиграммах в минуту, то соответственно получается некоторое повышение кровяного давления. Эта кривая также не начинается от нуля, так как существует скорость секреции, которая не производит действия. Очень вероятно, что адреналин и ацетилхолин не являются единственными веществами, естественно встречающимися в организме, действие которых зависит от потенциальных условий. Может быть, есть другие гормоны, абсолютное поступление которых внутрь клетки никогда не достигает равновесия, и их действие поэтому зависит от концентрации, в которой они инкретируют в кровь.

Р. А. ПИТЕРС. ОРГАНИЗАЦИЯ КЛЕТКИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ БИОХИМИИ

Некоторые представления о природе организации химических соединений в живой клетке особенно необходимы при попытке поста-

вить проблему действия лекарств на клетку, на более рациональное, а не на эмпирическое основание. Старый взгляд биохимии на клетку как на сравнительно неорганизованный коллоидный раствор имел значительную ценность тем, что он способствовал освобождению химии клетки от предубеждения, что всякая жизнедеятельность непременно связана с большими, а потому экспериментально недоступными молекулами (Hopkins, 1912). Граница между физико-химическим и стереохимическим сделалась менее резкой за последнее время вследствие развития химии поверхностей. В широком смысле слова можно сказать, что существуют изменения в клеточной активности, которые могут быть хорошо объяснены гипотезой, что изменения в агрегатном состоянии коллоидов на клеточной поверхности вызывают изменения клеточной активности. Кроме хорошо известных фактов, связанных с оплодотворением и ресничным движением, я могу привести два менее известных примера. Дж. С. Янг (J. S. Young, 1930) нашел, что активная пролиферация в эпителиальных клетках легкого кролика может быть произведена инъекцией электролитов внутрь плевральной полости и что степень действия следует параллельно валентности катионов, как и в случае коллоидов. Гликолиз в срезах мозговой ткани может регулироваться до некоторой степени изменениями в соотношениях нейтральных солей (Ashford and Dixon, 1935, Dickens and Greville, 1935), но попытки упростить на этом основании проблему действия лекарственных веществ рушились при более глубоком изучении других явлений.

В частности, рассмотрение проблемы, поднятой фармакологическим действием токсических химических веществ, применяемых на войне, привело к заключению, что не простая идея «коллоидной интерференции» должна объяснить их действие. Даже если мы исключим осложняющее действие физиологии высоко организованных высших животных и исследуем действие мышьяковистых препаратов на культуры Protozoa, мы найдем, что незначительные изменения в химической структуре дают огромные колебания в токсичности — свойство, которое можно считать сравнительно не специфичным для исследования. Уокер (Walker, 1928) в своем детальном исследовании в моей лаборатории токсичности мышьяка для Colpidium нашел, что среди трехвалентных мышьяковистых соединений первичным принадлежит от 1/20 до 1/100 действия вторичных мышьяковистых соединений, а среди последних небольшие структурные изменения дают значительные изменения в токсичности. Возвращаясь опять к растворению и пенетрации для объяснения этих результатов, мы не получаем большого удовлетворения. Идея, что клетка есть сравнительно неорганизованный коллоидный раствор, не дает почвы для гипотез и не помогает разрешению основной проблемы о том, как живая материя поддерживает свой общий организованный характер.

Как результат размышлений многих лет относительно этих и родственных проблем в 1929—1930 гг. я высказал мысль, что клетка обладает тем, что Нидхэм (Needham, 1936) так удачно назвал «цитоскелетом». В сущности это означает признание неудачи в попытке представлять молекулярную группировку клетки без представления о пространстве, так же как и о времени. Представление о такой организации следует из развития химии поверхностей, начатой Гарди (Hardy), Лэнгмюиром (Langmuir) и Харкинсом (Harkins).

Эти авторы считают, что клетка организована так, что в ней имеется по существу трехмерная мозаика, простирающаяся по всей клетке и состоящая из сети протеиновых молекул. Протеины поверхности клетки соединены с протеинами клеточного ядра нитями цитоплазматических протеинов. Энзимы протеиновой природы должны быть тесно связаны с этой структурой и находиться в большой сте-

пени под влиянием активности этой трехмерной мозаики. Такая субмикроскопическая структура должна служить копией нервной системы у высших животных. Она может передавать эквивалентные импульсы или путем механического изменения в ориентации составных частей, или путем изменения электронного баланса. Нужно отметить, что идея о специальной организации клетки оказывается полезной гипотезой, и поэтому следует признать законным ее постулирование.

То, что протеины как таковые могут давать начало морфологическим изменениям в клетке, было ясно продемонстрировано в классических экспериментах Дакина и Дэля (Dakin and Dale, 1919) по корреляции между анафилактической реакцией альбуминов и различиями в органико-химической структуре протеинов. Следуя уже принятому мнению о протеинах ядра, признавая протаминовую составную часть и используя теорию генов, я отметил выше (насколько я знаю, впервые[1]), что важными группами в этих химических изменениях, вероятно, являются — NH_2, — COOH, гуанидин из аргинина, глиоксалин из гистидина и — CONH, — причем особый узор, на котором они построены, влияет на конечный результат. Роль нуклеиновой кислоты, которой часто придается большое значение, повидимому, является вторичной, так же как и роль полярных групп, подобных OH в их отношении к гидратации. Вода является существенной единицей жизни, но я не думаю, что имеется много данных, говорящих за то, что скорость местных изменений в гидратации является существенным фактором во всякой жизненной активности. Проблема, таким образом, упрощается до активности упомянутых выше групп в их различных возможных соотношениях.

Особо важным в этом взгляде является то, что он дает возможность понимать в химических терминах, каким образом в различных частях клетки могут происходить различные химические реакции, и стимул, приложенный к поверхности клетки, может передаваться полностью через всю клетку, благодаря трехмерной мозаике, совершенно так же, как в нервной системе.

Со времени моих первых лекций путь для цитоскелетной гипотезы был в некоторых отношениях сглажен. Существует много данных, особенно в работах с X-лучами, говорящих о том, что протеины могут существовать в форме длинной палочкообразной структуры (Meyer and Mark, Astbury, Bernal и др.), проявляющей при соответствующих условиях полуригидность, хотя, как нашел Сведберг (Svedberg), эта структура не характерна для всех растворов протеинов. В части великолепных работ в этой области, идущих из Карлсбергской лаборатории (Linderstrom, Lang and Rasmussen, 1935), найдено, что при титрации клюпеин ведет себя как простая, неразветвленная полипептидная цепь с одной терминальной COOH-группой и одной терминальной N-группой, причем содержание аминокислот составляет 19—20 аргининовых остатков и 7—8 моноаминокислот. Протеины, следовательно, должны представлять собой тонкие пленки с промежуточными пространствами; протеиновые модели, данные Ллойдом и Ринч (Lloyd and Wrinch, 1936), показывают детали подобной организации. Согласно Даниелли и Гарвею (Danielli and Harvey, 1935), протеины вместе с липоидами существуют на поверхности яиц скумбрии. В отношении более прямых доказательств о существовании постоянно организованной структуры в цитоплазме положение немногим лучше. Мур (Moor, 1936) на экспериментах с Plasmodium считает, что субмикроскопическая структура должна существовать, и Зейфриц (Seifriz, 1928[2]) указал, что фибрил-

[1] Эти вопросы были недавно развиты Ринчем (Wrinch, 1936).

[2] Этот взгляд на структуру протеинов был в то время неизвестен мне, но он очень сходен был с моим собственным.

лярная структура есть лучшее объяснение эластических свойств протоплазмы. Правда, признавая подобные фибриллярные единицы, следует заметить, что самая близкая точка, к которой мы можем подойти, это сиксотропический гель. Однако я не считаю, что это является непреодолимым препятствием для цитоскелетной гипотезы.

Я останавливался на некоторых деталях этого взгляда, так как хотел выяснить существование достаточной базы для того, что я знаю относительно химического строения клетки, и я думаю, что если эти знания содержат хоть крупицу правды, то это может изменить наш подход к фармакологическим проблемам. Я верил в возможность того, что исследование организации может быть проведено путем последовательного действия на селективные энзимы. Отравление одной из стадий ядом может выключить весь процесс, дающий энергию, и клетка, если она не может его восстановить, должна погибнуть. Даже здесь, однако, как отметил Нидхэм, часто наблюдается организация. Эксперименты Кэза (Case, 1931) указывают на некоторую структурную организацию гликолитических энзимов. Томпсон (Thompson) и я также показали это в одном из наших исследований. Лактатные и пируватные окислительные системы в ткани мозга, повидимому, являются структурно обусловленными. Доктор Дж. Ц. Эклс (J. C. Eccles) информировал меня, что он имеет данные, требующие для своего объяснения идеи о том, что ответ может передаваться через тело нервной клетки, так же как по ее поверхности. Я думаю, что если поискать как следует такие данные, то мы должны будем найти много подобных примеров, которые дадут сходные указания о структуре в клетке.

Если в основном рассматривать поверхностный протеин (S. P.) как акцептор (рецептор в смысле проф. Кларка[1]) и цитоплазматический протеин (C. P.) как проводник, мы можем тогда предсказать, какова природа акцептирующих групп или активных групп самих протеинов, простетических групп энзимов, которые соединяются с протеинами, или групп, имеющих молекулы, тесно связанные с протеинами. Неспецифические коллоидные реагенты должны взаимодействовать и вызывать клеточные повреждения вследствие чувствительности протеинов к обычным реакциям отрицательно заряженных коллоидов. Более специализированные реагенты действуют на специализированные протеины; из этого следует, что специальные рецепторы должны принадлежать к протеинам. Что касается того, что наркотики действуют на поверхности, а не внутри клетки, то этого можно было бы ожидать, если бы внутренность клетки имела проводящий характер. Подобно мозгу, она должна была быть относительно нечувствительной. Рост чувствительности вносит большое усложнение и трудность во всякую гипотезу, но я думаю, что взгляд, приведенный выше, более непоколебим, чем другие. Мы должны предположить в первом приближении, что особая природа поверхностных протеинов остается неизмененной, но если она находится под контролем мозаики, то под действием внешних стимулов могут быть вызваны частичные перегруппировки.

Имелась одна трудность в том, что ионизированные группы в протеинах специального типа могут быть ответственными за направление клеточной активности, но думаю, что я в значительной мере с этой трудностью справился. При нормальной pH клетки (около нейтральной) простые — COOH- и — NH_2-группы полностью диссоциированы и присутствуют в форме солей, если в растворе pH приблизительно 4,8 и 10,0. Я мог показать в 1931 г., что группы — COOH и — NH_2 на разделе вода — масло сохраняют свою константу диссо-

[1] Площади на поверхности одной B. coli хватит приблизительно на 50 миллионов рецепторов, размеров — COOH.

циации, так что область, в которой встречаются изменения ионизации, та же, что и в плазме клетки.

Наиболее правильным подходом к вопросам, связанным с исследованием клетки, является, повидимому, попытка решить, каким образом многие различные типы соединений могут вмешиваться в клеточную активность, и выяснение способа этого вмешательства. Это равносильно нахождению числа возможных рецепторов, отсюда же вытекает то большое значение, которое профессор Кларк придает антагонизмам ядов. Кажется очень вероятным, что не только действие мышьяковистых соединений и иодуксусной кислоты на клетку может быть выяснено из знания их взаимодействия с —SH или в последнем случае также с азотными группами. Возможно, что и решение проблемы действия горчичного газа может быть достигнуто посредством знания действия иодуксусной кислоты, с которой его влияние на окисление пируватов настолько сходно, что, по всей вероятности, в обоих случаях участвуют одни и те же рецепторы.

ДЖ. Г. КУОСТЕЛ. ДЕЙСТВИЕ НАРКОТИКОВ НА МЕТАБОЛИЗМ ТКАНЕЙ

Работы Куостела и Уитли (Quastel and Wheatley, 1932) показали, что наркотики в низкой концентрации обладают свойством сильно задерживать дыхание мозговой ткани. Было установлено, что веществами, окисление которых понижается в наибольшей степени в присутствии наркотиков, являются глюкоза и продукты ее распада, молочная и пировиноградная кислота. Такие вещества, как глютаминовая и янтарная кислоты, которые также сгорают в мозгу, не подвергаются такому сильному действию наркотиков: фактически окисление янтарной кислоты совсем не задерживается при низких концентрациях наркотиков. Было найдено, что наркотики совсем не препятствуют доступу или активирующей силе кислорода. Их действие главным образом ограничено системой касающейся глюкозы, молочной или пировиноградной кислоты. Другим установленным фактом было то, что среди наркотиков одного химического типа наибольшим наркотическим действием обладают те, которые имеют наибольшую тормозящую силу. Гипотеза предполагает, что наркотики могут осуществлять свой физиологический эффект, задерживая окисление глюкозы (которое является наиболее важным источником энергии мозга) в нервной ткани, в которой наркотики адсорбируются. Эта работа была проделана на мелко изрезанных тканях мозга крысы, морской свинки, кролика и других животных.

Недавно эта работа была повторена и расширена Джоуэт и Куостелом (Jowett and Quastel, не опубликовано) с помощью техники срезов ткани и с применением манометрической аппаратуры Варбурга. Действие 0,0032 М люминала (фенилэтилбарбитуровая кислота) на окисление глюкозы в срезах мозга крысы в фосфатной жидкости Локка приводит к тормозящему действию больше чем на 50%.

В отсутствие глюкозы вещество почти не оказывает действия на дыхание мозга, что показывает, что в мозгу присутствуют вещества, сгорание которых не подвергается действию данной концентрации люминала. Что действие низких концентраций наркотиков не необратимо, показывает простое обмывание срезов мозга в растворе Рингера после их пребывания в течение часа при 37° в растворах наркотиков. Низкое и постоянное поглощение O_2, найденное в присутствии наркотиков, немедленно повышается до более высокого уровня, который также остается постоянным. Это было показано для таких наркотиков, как люминал, гиосцин и хлорэтон (Куостел и Уитли, 1934).

Восстановление может быть почти полным и показывает, что при

экспериментальных условиях может быть получен истинно обратимый эффект.

Эвипан — N-метилциклогексинилметилбарбитуриновая кислота — при введении в вену в не слишком большой дозе быстро вызывает анестезию, от которой животное скоро оправляется. При интравенозном вливании концентрация 0,0006 М в крови вызывает приблизительно на 10 минут глубокую анестезию у кролика (без потери зрительного рефлекса), после чего животное быстро оправляется. Эвипан дает задержку дыхания срезов мозга в концентрации 0,0006 М приблизительно на 10%. Торможение дыхания быстро увеличивается с концентрацией лекарства — кривая имеет S-образную форму.

Трудно быть уверенным в правильности этой кривой при очень низких концентрациях, так как некоторая часть лекарства может адсорбироваться на инертных частях мозговой ткани и эффективная концентрация лекарства будет, таким образом, сильно понижена. Это явление было отмечено исследователями на токсических эффектах красок. Люминал дает кривую задержки-концентрации, сходную с кривой для эвипана на мозге крысы и морской свинки. Тормозящее действие люминала на окисление пируватов меньше, чем на окисление глюкозы, но здесь также получается типичная S-образная кривая. Влияние на задержку окисления глюкозы совпадает с той концентрацией, которая дает наркоз. Хотя экспериментальная ошибка в этих исследованиях достигает 5—10%, было бы правильным заключить по изучении кривых задержки-концентрации, что действительное торможение окисления глюкозы происходит в мозгу при низких концентрациях наркотика, обеспечивающих наркоз. Следует отметить, что эти результаты относятся к коре мозга, взятой в целом, так как с этой техникой нельзя было бы заметить даже сильного торможения на небольших площадях мозга.

Теперь рассмотрим другое явление, относящееся к тормозящему действию низких концентраций наркотиков. Устойчивое состояние пониженного дыхания мозга при небольших концентрациях наркотиков (таких, как люминал или хлорэтон) показало большую зависимость от концентрации ионов калия в растворе. При высокой концентрации ионов калия, например, 0,0128 М, в два раза превышающей нормальное содержание калия в сыворотке, быстро достигается устойчивое торможение дыхания хлорэтоном. Напротив, в присутствии наркотиков при низких концентрациях калия, например, 0,002 М, дыхание быстро падает до уровня с высокой концентрацией калия, но остается в этом устойчивом состоянии только на короткое время, так что торможение, найденное при низкой концентрации калия, оказывается гораздо больше, чем при высокой концентрации. Концентрация калия, нормально присутствующего в сыворотке, достаточна, чтобы укрепить торможение под действием наркотиков. Значение действия калия в настоящее время не ясно. Весьма вероятно, что оно связано с известным действием калия на дыхание срезов мозговой коры в присутствии глюкозы. Кальций, повидимому, не действует заметно на это явление.

Эфир ведет себя в отношении дыхания мозга почти так же, как другие наркотики; в общем можно сказать, что задерживающий эффект прямо пропорционален взятой концентрации. Действие высокой концентрации калия на поддержку торможения дыхания эфиром выражено так же ярко, как и в случае люминала или хлорэтона. Однако ясно, что даже при высокой концентрации калия задержка дыхания эфиром увеличивается со временем и совершенно не так устойчива, как с нелетучими наркотиками. Действие изменения температуры на торможение эфиром дыхания мозга морской свинки в присутствии глюкозы очень велико. Температурный коэфици-

ент между 37—42° составляет около 6,6. Так же как и с нелетучими наркотиками, задержка дыхания эфиром наибольшая в присутствии глюкозы. Задержка окисления молочной или пировиноградной кислоты меньше, чем глюкозы; задержка окисления янтарной кислоты или α-глицерофосфата очень незначительна или совсем не имеет места.

Торможение дыхания низкими концентрациями наркотиков других органов меньше, чем в мозговой ткани. Концентрация эвипана, которая задерживает дыхание на 28% мозговой ткани морской свинки в глюкозофосфатной среде, не задерживает дыхания срезов печени и почек в той же самой среде, но высокие концентрации наркотиков дают задержку дыхания. Люминал в концентрации 0,0032 М дает сильное торможение дыхания печени и понижает окисляемость благодаря присутствию лактатов. Трудно установить количественно задерживающее действие люминала на окисление субстрата печени или почки вследствие быстрого изменения торможения со временем. Ясно, однако, что люминал оказывает больший тормозящий эффект на окисление пируватов почками и диафрагмой, чем на другие исследованные вещества; в общем, казалось бы, что действие низких концентраций наркотиков ограничено, как и с мозгом, торможением окисления веществ, важных в метаболизме углеводов. Для мозга, однако, в противоположность таким тканям, как печень и почки, углеводный распад, повидимому, является доминирующей чертой метаболизма. Этот факт делает вероятным, что специфически тормозящий эффект наркотиков имеет большое значение в биохимическом понимании наркоза.

Г. Р. ИНГ. СТРУКТУРНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Структурная специфичность лекарств имеет большое значение, так как может пролить некоторый свет на физические и химические процессы, участвующие в действии лекарств.

Первый тип структурной специфичности определяется структурными единицами в молекуле лекарств. В настоящей статье я коснусь типов действия лекарств, но не интенсивности их действия.

Функциональные группы органической химии, например, OH, NH_2, C : O, C_6H_5, не имеют присущих им фармакологических свойств, но во многих лекарствах фармакологические свойства могут зависеть от особых функциональных групп или их комбинаций. Признание подобных фармакологически активных групп или структурных единиц является основным для хемотерапии; было уже установлено наличие таких групп в гормонах и витаминах. Можно назвать три главных типа данных относительно этих групп.

1. Когда изменения в определенных группах молекулы лекарства ведут к заметному уменьшению или к полному исчезновению активности, то подобные группы являются фармакологически активными, например, в глюкозидах сердца ненасыщенная лактонная группа, повидимому, тесно связана со специфичной активностью, так как очень маленькие химические изменения в ней, например, гидрогенация, ведут к неактивным или очень мало активным соединениям.

2. Наоборот, химические изменения, которые оставляют активность неизменной, различно проявляются по отношению к существенным и несущественным структурным чертам.

Как интересный современный пример можно привести приготовление антирахитических веществ облучением стеролей с боковыми цепями, отличающимися от боковых цепей эргостероля.

3. Синтезы новых соединений, имеющих структурные черты, связанные с особыми фармакологическими свойствами, например, об-

щие хемотерапевтические вещества, синтетические местные анестетики и т. д.

Существование фармакологически активных групп в молекуле лекарства является убедительным доказательством для подтверждения химического механизма их действия, в особенности, когда вещество обладает высоко селективным действием, например, вегетативные яды, сердечные глюкозиды, гормоны и витамины. Селективное действие, повидимому, воспринимается специальными рецепторами тканей, которые отвечают только на определенные структурные типы соединений.

Можно назвать две трудности, связанные с этим типом структурной специфичности. а) Хотя определенные структурные черты могут быть связаны с определенными фармакологическими свойствами, но те же свойства могут также проявляться у веществ совершенно различных структур. Вероятно, это часто связано с различными механизмами, производящими тот же самый физиологический эффект. Сильное действие вроде гибели бактерий может быть, вероятно, вызвано различными путями, и, следовательно, разнообразие химических антисептиков не должно удивлять. Трудно объяснить для веществ, столь не родственных химически, как мускарин и пилокарпин, селективное действие на те же места и возбуждение сходных физиологических ответов. б) Вещества идентичных структурных типов могут иметь совершенно различные фармакологические свойства. Например, бутилтриметиламмоний усиливает действие ацетилхолина на предсердие лягушки, а его гомолог октилтриметиламмоний антагонизирует с его действием (Raventos, 1936). Фармакологически активные группы не всегда могут быть показаны в лекарственных веществах, например, алифатические наркотики обладают значительным разнообразием структурных типов: углеводы, спирты, эфиры, уретаны, сульфоны, амиды и т. д. В этих случаях действие вещества должно зависеть прежде всего от особых физических свойств, которые присущи всем этим типам соединений.

Влияние структурных изменений на интенсивность действия лекарственных веществ представляет много трудностей и еще необъяснимых соотношений. Можно привести только два наиболее простых взгляда на эту проблему.

1. С т е р е о х и м и ч е с к а я с п е ц и ф и ч н о с т ь. Хорошо известно, что стереоизомерные лекарства могут иметь очень различную активность. Недавно был получен интересный пример этого явления. Оказалось, что стереоизомеры андростерона (I), который представляет собой 3-э п и гидрооксиэтио а л о холанон-17, имеют различную химическую активность.

Два стереоизомера с cis-конфигурацией связи между кольцами A и B являются неактивными. Изомер с дигидростерольной конфигурацией OH-группы при C_3 (II) имеет около 1/8 активности андростерона, который имеет эпи-конфигурацию у C_3. Этот тип специ-

фичности неудивителен, если представить себе, что яд или гормон вступает в химическое соединение с рецепторными молекулами в тканях, так как cis-trans-изомеры часто различны в некоторых своих химических свойствах. Например, только стероли, обладающие гидрохолестерольной конфигурацией около C_3, могут образовывать дигитониды.

Специфичность оптических изомеров является особо интересной вследствие идентичности их химических и всех физических свойств за исключением одного. Существует много хорошо известных примеров право- и левовращающих изомеров с широко различной активностью, например, гиосциамин, адреналин, аскорбиновая кислота и т. д. Кашни (Cushny, 1926), исследовавший подробно это явление, говорит, что различная активность оптических изомеров указывает на химическое соединение вещества с какой-то оптически активной составной частью ткани и что различия в активности должны приписываться различиям в физических и химических свойствах образовавшихся в тканях соединений. В этом явлении могут участвовать и другие факторы, например, различная скорость распада энантиоморфных изомеров под действием ферментов.

Кашни придает большое значение различиям в физических свойствах соединения лекарственное вещество + рецептор, но он указывает также, что различия в химической реактивности могут играть существенную роль. Так как адсорбция может рассматриваться как химическое соединение на поверхности, то адсорбционный комплекс должен считаться одной из возможностей для объяснения специфичности действия лекарств.

Взгляды Кашни критиковались Эссоном и Стедманом (Easson and Stedman, 1933), которые указывали, что различия в активности оптических изомеров не являются следствием молекулярной диссимметрии как таковой, но объясняются теми же причинами, которые обусловливают различия в активности симметрических молекул. Они полагают, что молекулы вещества соединяются с асимметрическими рецепторами ткани и что один энантиоморф менее «подходит» (соответствует) к рецептору, чем его изомеры. Они приходят к заключению, что было бы возможно изобрести такую симметрическую молекулу, которая «подошла» бы также к рецептору, как и менее активный энантиоморф, и поэтому обладала бы одинаковой с ним активностью. Но так как в образованном комплексе имеются взаимнопространственные отношения оптических энантиоморфов и асимметрических рецепторов, которые будут определяться несоразмерностью в физических свойствах, и химической реактивностью этих соединений, то поэтому нет нужды вводить неопределенное понятие о «соответствии» («fit»).

2. Гомологические ряды. Относительные активности гомологических веществ часто дают максимум для одного члена ряда, например: n-алкилфенолы и крезолы имеют максимальный фенольный коэфициент для n-амилового члена (Coulthard, Marshall and Pyman, 1930), алкиламины дают максимум активности для n-гексиламина (Barger and Dale, 1910). Может быть приведено много других примеров. В таких рядах фармакологическая активность может представлять собой сумму двух противоположных действий и зависеть по крайней мере от двух физических свойств. К сожалению, детального изучения физических свойств таких рядов не было сделано.

В некоторых гомологических рядах играют роль и другие факторы. Если две активные группы разделены алкиловой цепью — $(CH_2)n$ максимум активности часто зависит от n, например, фенилалкиламины, сложные эфиры алкиламиноалкилов (местные анестетики

и мидриатики) и т. д. В таких случаях расстояние между двумя активными группами может определять легкость соединения вещества с тканью, особенно если соединения являются поверхностной реакцией (Barger, 1930). Существуют, однако, другие примеры, где максимум активности в гомологических рядах трудно объяснить. Относительные активности гомологических эфиров холина (Chang and Gaddum, 1933) дают замечательное соотношение, например, относительная потенция на одну молекулу ацетил-, пропионил-, бутирил-, и валерилхолинов на кишечник кролика будет соответственно равняться 100, 3, 0,24 и 0,20, а относительная потенция на прямую кишку соответственно равна 100, 550, 90 и 25.

Известны также гомологические ряды, в которых один член имеет минимум активности, например, в ряде $R_4\overset{\oplus}{N}$, где $R = CH_3$, C_2H_5, C_3H_7 и C_4H_9, минимум курареформной активности проявляется у $(C_2H_5)_4\overset{\oplus}{N}$ и в ряде $R\overset{\oplus}{N}Me_3$, где R есть та же самая алкиловая группа; $C_2H_5 - \overset{\oplus}{N}Me_3$ обладает минимумом курареформной и мускариноподобной активности (Ing and Wright, 1933; Raventos, 1936). Еще не дано объяснений для явления минимума активности в гомологических рядах.

Дж. Г. ГЕДДАМ

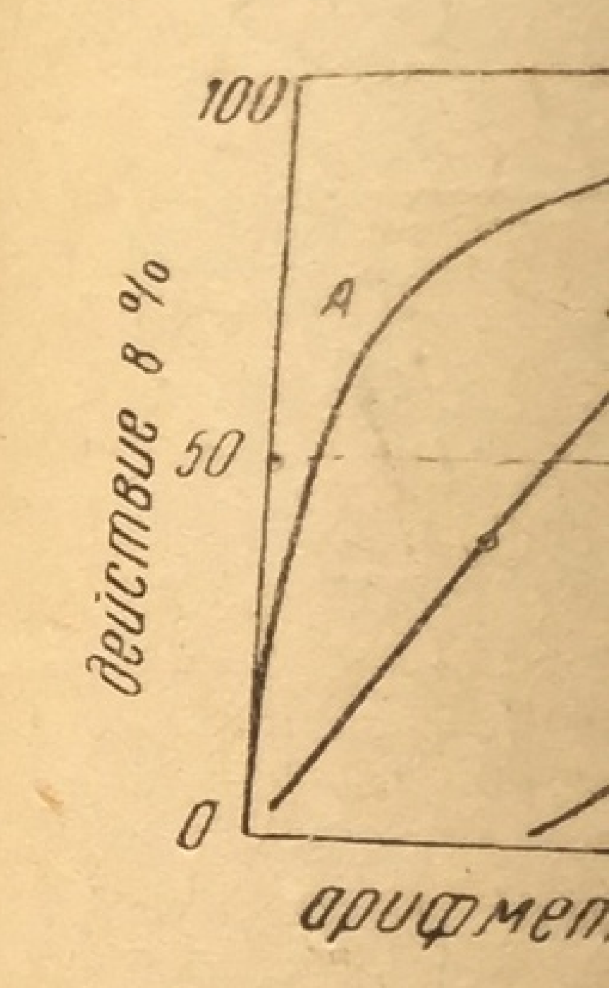
Если наносить дозу лекарственного вещества по отношению к проценту вызываемой им смертности в группе животных, то получается S-образная кривая. Если индивидуальное различие у животных незначительно, кривая приблизительно симметрична, но если вариации между индивидуумами велики, то участок кривой для средней летальной дозы будет сильно сдвинут. Эти кривые не могут быть симметричны потому, что животные не могут погибать при нуле или отрицательной дозе лекарства.

Если же нанести процент смертности по отношению к логарифму дозы, то кривые будут всегда симметричны, безразлично, являются ли вариации большими или малыми. Форма этих кривых показывает, что если резистентность животного измеряется дозой, необходимой, чтобы вызвать смерть, то логарифмы резистентности имеют нормальное распределение. S-образная кривая является в действительности интегралом приблизительно нормальной частоты распределения. Константа уклонения распределений легко вычисляется из кривой, и наклон кривой легко выражается в значениях λ. Константа уклонения от нормальных распределений близка к истинным результатам, если смертность наносить по отношению к десятичному логарифму дозы (Gaddum, 1933).

Можно было бы думать, что применение логарифма дозы вместо самой дозы является математическим приемом для затемнения некоторых особенностей этих кривых. Но это не так.

И на практике, и в теории логарифмы всяких биологических измерений более нормально распределены, чем сами измерения. Это хорошо показано в вычислениях Гемингсена (Hemmingsen, 1934), который собрал данные по линейному измерению среднего размера различных видов животных в различных филогенетических группах. Распределения логарифма этих измерений оказываются почти всегда нормальными, тогда как сами измерения часто очень асимметричны.

Эти факты подтверждают теоретические ожидания. Применение нормальных формул в изучении распределения размеров животных может быть оправдано на том основании, что оно представляет распределение, которое может быть получено, если размер зависит от



случайных вариаций очень большого числа факторов. Если каждый из этих факторов производит некоторый абсолютный эффект на больших животных, так же как и на малых, распределение размеров может быть нормальным. В действительности, вероятно, каждый фактор производит относительный эффект на больших и малых животных. В этом случае нормальным будет распределение логарифмов измерений (Galton, 1879). Практика вычислений константы уклонений биологических измерений без учета логарифмов оправдывается удобством, но не ее точностью.

Подобные S-образные кривые получаются, если дозы вещества нанесены по отношению к его действию на изолированную ткань животных (рис. 3). В этом случае применение логарифмов дает приблизительно симметричные кривые. Согласно Шаккелу (Shackell, 1923), эти кривые концентрации-действия непосредственно сравнимы с кривыми смертельных доз. Вместо группы животных имеется группа клеток, которая различается в своей реакции к ядам. Эта

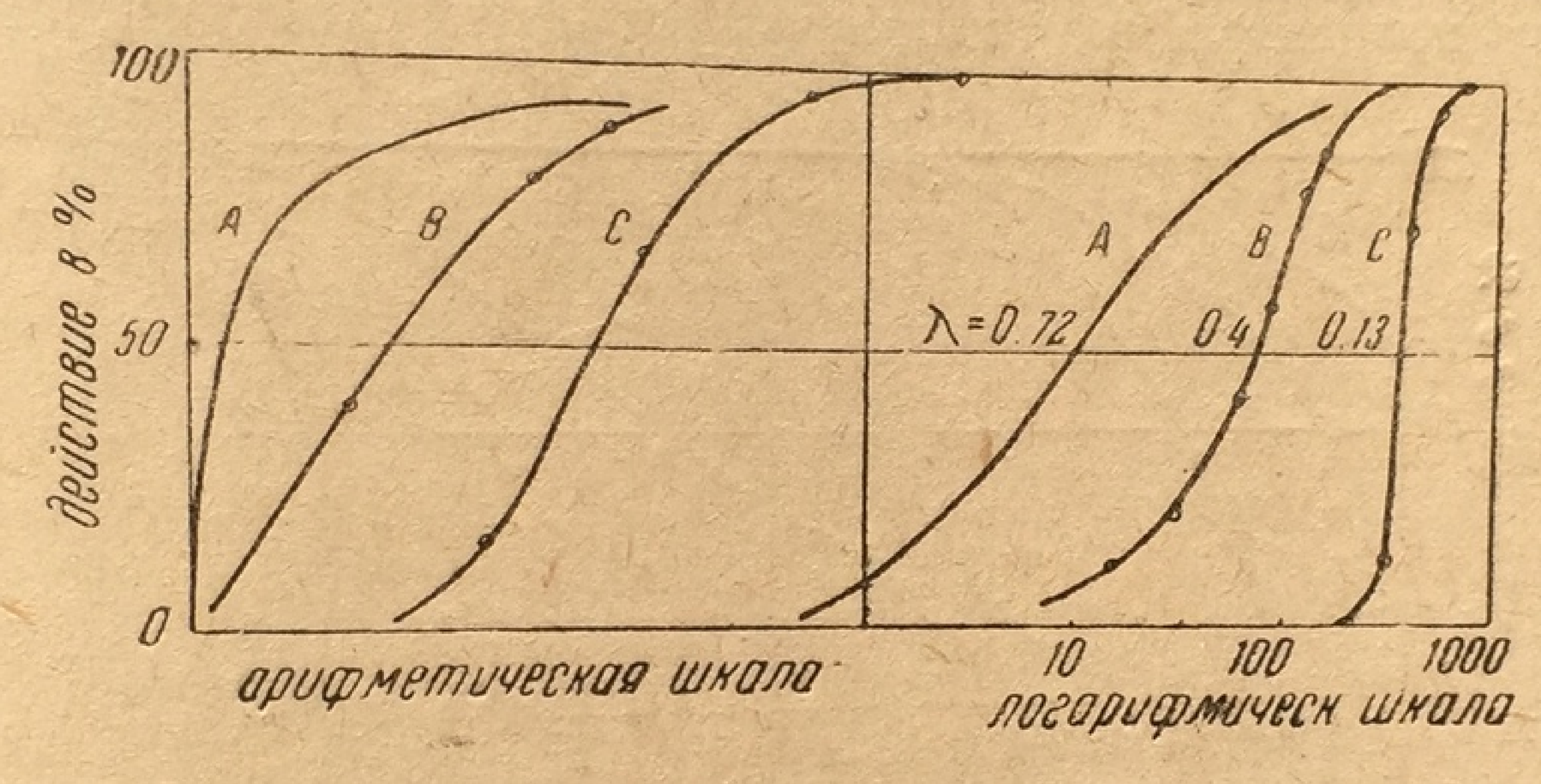


Рис. 3. Действие на изолированные ткани по логарифмической и арифметической шкалам концентраций. Данные Кларка (1933а). *A* — гипербола, действие ацетилхолина и адреналина на различные ткани (обратимо); *B*—действие этилового алкоголя на сердце лягушки (обратимо); *C*—действие кофеина на rectus abdominis лягушки (необратимо); λ—стандартное отклонение десятичного логарифма чувствительности.

теория соответствует фактам и заслуживает большего внимания, чем она имела до сих пор. В простой форме эта теория полагает, что количество лекарства, действующего на клетки, прямо пропорционально концентрации, в которую клетка погружена. Если все клетки отвечают быстро на ту же самую концентрацию, то кривая концентрации-действия будет вертикальной прямой линией. Вариации в чувствительности клеток уплощают кривую. Так как возможно несколько форм распределения, то некоторые кривые могут быть объяснены таким путем. Действительно, кривые log концентрации-действия являются приблизительно симметричными и имеют соответственно нормальное распределение (рис. 4).

Мы уже говорили, что изогнутые характерные кривые имеют место, когда кривая концентрации-действия является гиперболой. Если гипербола действительно является следствием индивидуальных вариаций, то константа уклонения логарифма чувствительности отдельных клеток сердца (λ) равна 0,72. Согласно этой теории, клетки сердца должны сильно варьировать в отношении их чувствительности. Это является объяснением того, почему характерные кривые, указывающие на вариации логарифма чувствительности среди различных тканей, дающих гиперболическую кривую концентрации-действия, являются плоскими кривыми, которые становятся изогнутыми, если концентрация нанесена на арифметической шкале.

Таким образом, имеются два направления в отношении объяснения формы кривых концентрации-действия. Согласно Кларку (Clark, 1933), действие лекарства прямо пропорционально его количеству, соединяющемуся с активными группами в тканях, и кривая выражает отношение между концентрацией и поглощением. Шаккел пренебрегает возможными усложнениями, вследствие поглощения лекарства, которое не может быть прямо пропорциональным концентрации, и рассматривает кривые как выражение отношения между поглощением лекарства и его действием на популяции клеток. Эти две теории являются не несовместимыми, и возможно, что уплощенные кривые концентрации-действия могут быть отчасти объяснены отношением между концентрацией и поглощением и отчасти вариациями клеток.

Подобные кривые были получены, когда концентрация лекарства откладывалась против торможения энзимного действия, вызванного данной концентрацией. Если же наносить действие по отношению к логарифму концентрации, то получаются серии симметричных S-об-

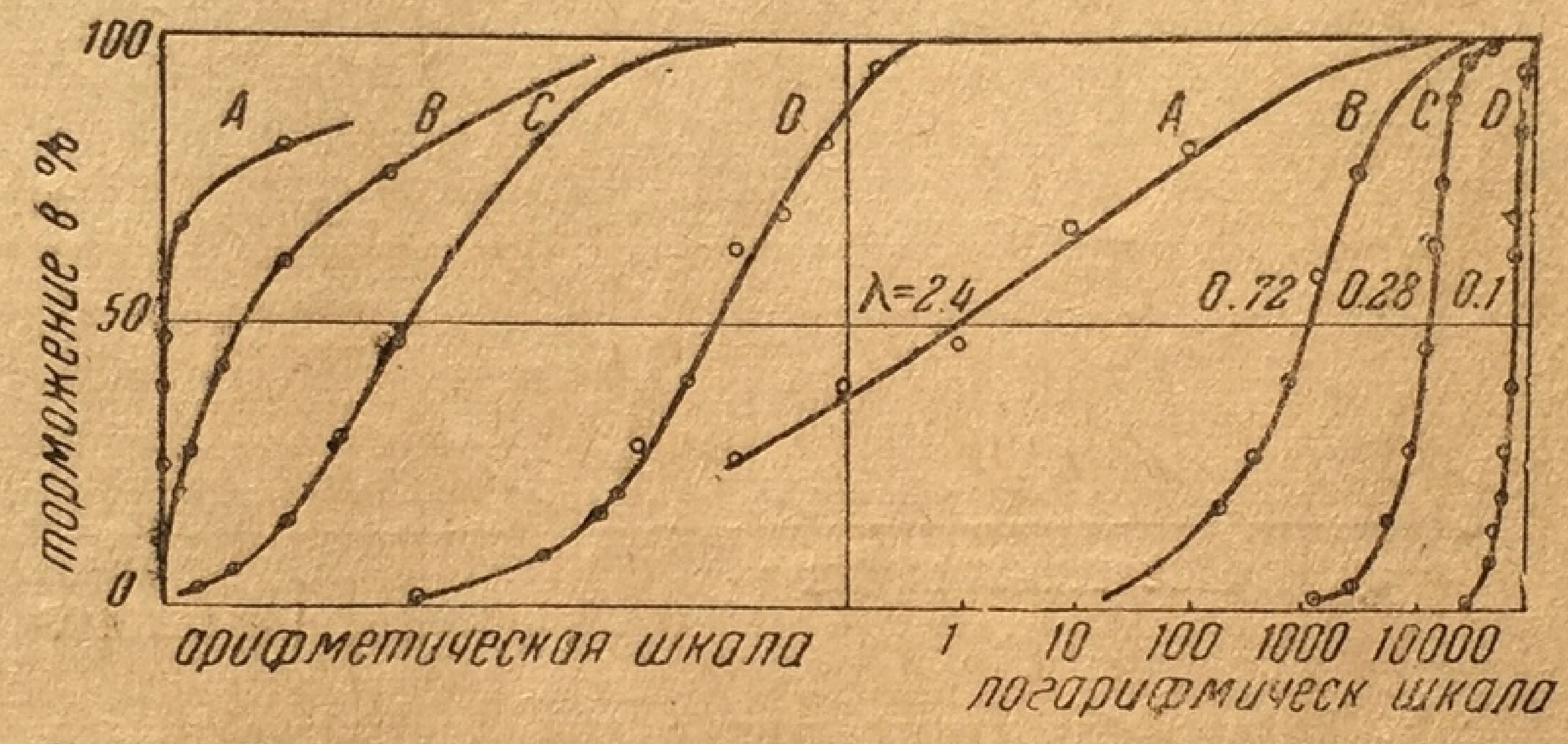


Рис. 4. Проценты торможения энзимного действия ядами по арифметической и логарифмической шкалам концентраций. *A* — действие атоксила на липазу печени (необратимо) (Rona and Pavlović, 1922); *B* — действие хинина на инвертазу (обратимо) (Rona and Bloch, 1912); *C* и *D* — действие нитрофенола на две разные инвертазы (необратимо) (Rona and Bach, 1921)

разных кривых, отличающихся только по своему наклону. Если отравление энзимов обратимо, то кривая концентрации-действия является обычной гиперболой и результаты могут быть выражены в терминах закона действия масс. Невозможно предположить, чтобы вариации между молекулами энзимов действовали заметно на форму этой кривой; но если отравление необратимо, кривая log концентрации-действия может быть или круче, или площе, чем гиперболическая кривая, поэтому эти кривые могут быть объяснены вариациями в чувствительности к ядам различных молекул энзимов.

Диссоциационная кривая оксигемоглобина имеет форму, подобную рассмотренным выше кривым. Возможно, что ее характер частично зависит от беспрерывных изменений между молекулами гемоглобина в растворе.

Дж. Ф. ДАНИЕЛЛИ

Наиболее простая и наиболее возможная концепция клеточной поверхности, которая согласуется с данными по проницаемости, с данными о поверхностном натяжении и свойствами смачивания, полагает, что существует липоидный слой толщиной по крайней мере в две молекулы со слоем протеиновых молекул, адсорбированных на разделе вода — масло (рис. 5). На внешней поверхности мембраны должны присутствовать в избытке кислотные группы, образующиеся

или из липоидов, или из адсорбированных протеинов, достаточных, чтобы придать поверхности отчетливо кислый характер при биологическом pH в глубинных фазах. Я должен обсудить некоторые свойства такой системы, которые интересны с точки зрения действия лекарств.

1. Так как кислотные ионы фиксированы границей раздела фаз, то должно установиться доннановское равновесие между пограничной поверхностью и массой, согласно уравнению:

$$\frac{[Na]\ \text{поверхность}}{[Na]\ \text{масса}} = \frac{[H]\ \text{поверхность}}{[H]\ \text{масса}}.$$

Благодаря избытку кислотных групп пограничная поверхность должна быть в общем более кислой, чем масса. Максимальное возможное значение этой разницы в клетках в растворе Рингера или в морской воде при pH 7,5 равно 2 единицам pH. Применение кислот или оснований при изменении pH клеточной поверхности должно действовать, во-первых, на адсорбированный протеиновый слой, во-вторых, на активность ферментов поверхности и, в-третьих, на проницаемость липоидного слоя.

2. Вследствие ориентировочных диполей масла и протеиновых молекул на границе между фазами масло—вода должен установиться потенциал порядка 200 милливольт. Этот потенциал будет противоположен по знаку второй пограничной поверхности и будет нейтрализоваться при взаимном сближении. Данных нет о том, имеется ли при этом остаточный потенциал, связанный с повреждением, или нормальный поляризационный потенциал. Падение потенциала на промежуточной поверхности фактически завершается в пределе 5A единиц или меньше, так что градиент потенциала на каждом разделе бывает порядка $10^7 — 10^9$ вольт/ом. Этот градиент потенциала может иметь значение в ферментативных реакциях на поверхности клетки. Изменения этого градиента могут быть вызваны веществами, адсорбированными на одной или обеих промежуточных поверхностях.

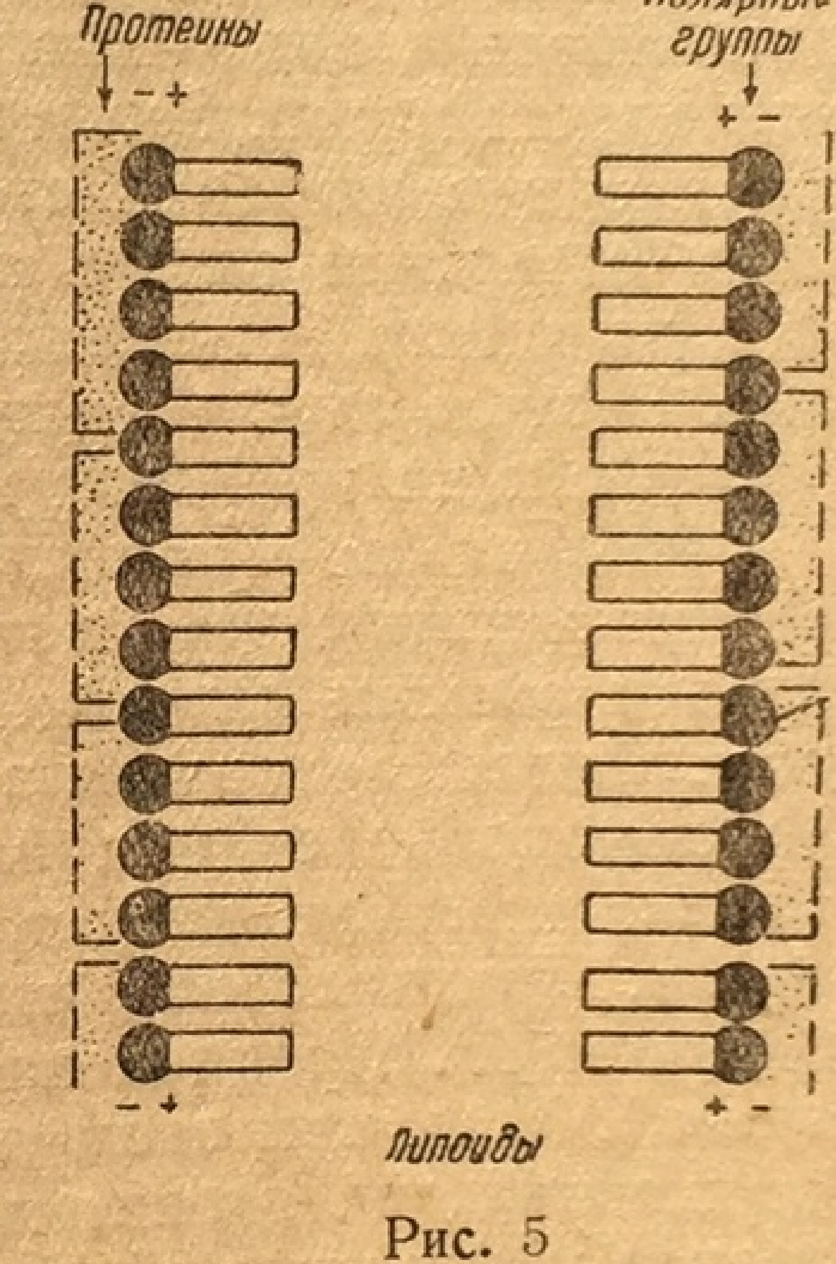


Рис. 5

3. Можно получить ценные сведения о некоторых процессах, участвующих в этих явлениях, путем изменения температурных коэфициентов. В однофазной системе физические процессы обычно имеют низкий температурный коэфициент. К клеткам это простое правило не всегда применимо, потому что в них присутствует целый ряд различных фаз.

Когда вещество входит в клетку или покидает ее, оно должно проходить через барьер потенциала на разделе вода—масло плазматической мембраны. Вещество не может пройти через подобный барьер, если только не имеет кинетической энергии больше, чем $\frac{mv^2}{2}$, где v — компонент скорости иона или молекулы, перпендикулярной плоскости барьера. Минимальная величина определяется высотой барьера. Если предположить, что распределение энергии среди большого числа молекул подчинено закону Максвелла, то можно сразу же заключить, что когда минимальная энергия проницаемости велика, то и температурный коэфициент проницаемости будет также высок, т. е. если вещество проникает медленно, то температурный коэфициент

проницаемости будет высок. Наоборот, если скорость проницаемости велика, то температурный коэфициент ее будет низок. Это заключение находит подтверждение в экспериментальных работах по скорости проницаемости неживых оболочек, подобных зоолиту, коллодию и липоидно-хитиновым оболочкам ракообразных, и живых плазматических мембран эритроцитов, икры и больших растительных клеток.

На этом основании, по крайней мере для тех случаев, где вещество должно проходить через плазматическую мембрану клетки, прежде чем достигнуть места своего действия, неправильно будет предполагать, что высокий температурный коэфициент означает вступление вещества в химическую реакцию внутри клетки. Может оказаться, что измерения показывают температурный коэфициент проникновения вещества внутрь клетки, поэтому, чтобы начать анализ температурных коэфициентов, необходимо получить независимые измерения *скорости действия* и *скорости проникновения* вещества.

4. Теперь рассмотрим строение плазматической мембраны. У каждого раздела вода—масло имеется сеть поперечно сцепленных полипептидных цепей. Решетоподобные свойства плазматической мембраны могут в широкой степени зависеть от этой структуры. На величину отверстия такого решета могут сильно влиять такие факторы, как, например, изменение pH поверхности или соли тяжелых металлов. В этом случае лекарства могут влиять на поведение клетки, не вступая и не проникая в липоидный слой клеточной стенки.

Наконец, по отношению ко многим клеткам известно, что на поверхности существуют энзимные системы. Встает вопрос, разбросаны ли эти энзимы случайно или располагаются организованным способом. Для исследования этого нужна волшебная измерительная палочка наподобие единиц Ангстрема, для которой не существовало бы расстояний. Существует возможность достигнуть этого следующим путем. Предположим, что энзимный центр A специфически отравлен группой A^1. Предположим также, что центры A разделены расстоянием l. Если при этом действовать ядом структуры $A^1 (R)_n$—A^1, содержащим две ядовитых группы, соединенных цепью, то последует резкое увеличение эффективности яда. Когда длина цепи повышается до l или величины больше l, то увеличение эффективности яда будет результатом того факта, что обе группы каждой молекулы вещества могут теперь реагировать с центром, тогда как при цепи короче l могла реагировать только одна группа. При отсутствии характерного расстояния между энзимными центрами A не последует внезапного увеличения эффективности при одной какой-либо длине цепи. Подобным же образом для определения расстояния двух различных центров A и B можно применять яд типа A^1—$(R)_n$—B. Таким образом, существует возможность составить карту энзимной поверхности.

Перевод Н. С. Скадовской

ЛИТЕРАТУРА

Arrhenius S. Quantitative laws in biology, London, 1915.—Ashford and Dixon, Biochem. J., *29*, 157, 1935.—Barger, Some applications of organic chemistry to biology and medicine, New York, 1930.—Barger and Dale, J. Physiol., *41*, 19, 1910.—Case E. M., Biochem. J., *25*,—Chang and Gaddum, J. Physiol., *79*, 255, 1933.—Chick H., System of bacteriology, Med. Res. Council, *1*, 179, 1930. Clark A. J., The mode of action of drugs on cells, London, 18, 1933.—Cook R. P., J. Physiol., *62*, 160, 1926.—Coulthard, Marshall and Dyman, J., Chem. Soc., 280, 1930.—Cushny, Biological relations of optically isomeric substances, Baltimore, 1926.—Dakin and Dale, Biochem. J., *13*, 248, 1919.—Danielli and Harvey, J. Cell. Comp. Physiol.,

1936.—Dickens, Biochem. J., *27*, 1141, 1933.—Dickens and Greville, ibid., *29*,
1468, 1935.—Easson and Stedman, ibid., *27*, 1257, 1933.—Eicholtz F., Heffter's
Handb. exp. Parmacol., *3*, 1942, 1934.—Euler H. v., and Walles E., Z. physiol. Chem.,
132, 167, 1924.—Evans, C. Lovatt, Pflügers Arch., *59*, 397, 1912.—Gaddum J. H.,
Med. Res. Counc. Sp. Rep. Series, 183, 1933.—Galton F., Proc. Roy. Soc., *29*, 365, 1879.—
Growen J. W., Sympos. quant. biol., *2*, 128, 1934.—Gremels H. and Zinnitz F.,
Arch. exp. Path. Pharmak., *179*, 229, 1935.—Hemmingsen A. M., Vidnesk. Medd. na-
turh. Foren., Kjöbenhavn, *98*, 125, 1934.—Hopkins, Pres. Address Physiol. Brit. Ass.,
1912.—Ing and Wright, Proc. Roy. Soc., B, *114*, 50, 1933.—Liese W. and Mendel B.,
Z. Hyg. Infekt. Kr., *100*, 454, 1923.—Linderström-Lang and Rasmussen, C. R.
Lab. Carlsberg, 20, Nos. 0,1, 1935.—Lloyd J. and Wrinch D., Nature, *138*, 1936.—Moore
A. R., J. Cell. Comp. Physiol., *7*, 125, 1936.—Needham J., Terry Lectures. Cambr. Univ.
Press, 1936.—Osterhout W. J. V., Ergeb. Physiol., *35*, 967, 1933.—Peters, Harbin
Lecture. J. State Med.. *37*, 12, 1929.—Peters, Trans. Faraday Soc., *26*, 797, 1930.—
Peters, Proc. Roy. Soc., A, *133*, 140, 1931.—Peters, Nature, *138*, 127, 1936.—Pugs-
ley A. T., Oddie T. H. and Eddy C. E., Proc. Roy. Soc., B, *118*, 276, 1935.—Qua-
stel and Wheatley, Biochem. J., *26*, 2169, 1932.—Quastel and Wheatley, Proc.
Roy. Soc., B., *112*. 60, 1932.—Quastel and Wheatley, Biochem J., *28*, 1521, 1934.—
Rahn O., Sympos. on quant. biol., *2*, 70, 1934.—Raventos, J. Physiol., *88*, 5 P.,
1936.—Rona P. et al., Biochem. Z., *118*, 185, 213–232, 1921.—Rona P., ibid., *130*, 225,
582, 1922.—Rona P. and Bach E., ibid., *118*, 232, 1921.—Rona P., and Bloch E., ibid.,
118, 185, 1921.—Rona P. and Nicolai H., ibid, *189*, 331, 1927.—Rona P. and Pav-
lović R, ibid., *130*, 225, 1922.—Seifriz, Colloid chemistry, *2*, New York, 1928.—Sha-
ckell L. F., J. Gen. Physiol., *5*, 783, 1923.—Storm van Leeuwen W., Grondbegin-
selen den Pharmacologie, 1923.—Straub W., Pflügers Arch., *98*, 233, 1903a.—Straub W.,
Arch. di Fisiol., *1*, 55, 1903b.—Straub W., Zbl. Physiol., *29*, 1905.—Straub W. Pflü-
gers Arch., *119*, 127, 1907.—Straub W., S. B. d. Phys. med. Ges. Würzburg, 1907.—
Straub W., Verh. Ges. deutsch. Naturf. Ärzt., 1912.—Straub W. and Scholz J., Arch.
exp. Pathol. Pharmak., *182*, 330, 1936.—Straub W. and Kretschmer W., Arch. exp.
Pathol. Parmak., *57*, 423, 1907.—Sumner Y. B. and Myrbäck K., Z. Physiol. Chem.,
189, 218, 1930.—Walker E., Biochem. J., *22*, 292, 1928.—Wrinch D., Protoplasma, *25*,
550, 1936.—Young J. S., J. Path. Bact., *33*, 363, 1930.
